Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Engelhardt

Resorption und Ausscheidung von Diseptal C bei Gonorrhoekranken unter Berücksichtigung der therapeutischen Wirkung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Falkultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Margarete Habermann geb. Kläger
aus Weinheim/Bergstraße

Druck der Buchdruckerei Eugen Göbel, Tübingen
1940

Zum Druck genehmigt
von der Medizinischen Fakultät Tübingen

Dekan: Prof. Dr. F. Haffner
Berichterstatter: Dozent Dr. H. Hüllstrung

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In Dankbarkeit meinen Eltern
gewidmet

Die Gonorrhoe als die verbreitetste unter den Geschlechtskrankheiten hat bei ihrer großen Bedeutung für die Volksgesundheit immer wieder zur Suche nach neuen Behandlungsmethoden angeregt. Die Natur des Gonokokkus, die ihn seine optimalen Lebensbedingungen in Buchten und ähnlichen Bildungen der Schleimhaut finden läßt, brachte es mit sich, daß in manchen Fällen trotz gewissenhaftester Anwendung aller zur Verfügung stehender therapeutischer Möglichkeiten die lange Behandlungsdauer die Geduld der Kranken überschritt und oft auch das Vertrauen zum Arzt erschütterte. Diese hartnäckigen Fälle leisteten wiederum einer Verbreitung der Seuche großen Vorschub. Unter Berücksichtigung der anatomischen Struktur des männlichen und weiblichen Genitaltraktes gelangte man allmählich zu der Überzeugung, daß eine rein lokale Therapie auf die Dauer nicht befriedigen kann. Man suchte nach Mitteln, die die Gonokokken auf dem Blutweg erreichen sollten. Der Weg war hier besonders mühselig, da es nicht gelang, eine Infektion mit Gonokokken im Tierkörper zum Haften zu bringen und damit den Wirkungsmechanismus neuer Präparate im Tierexperiment zu prüfen. Nach den im allgemeinen recht unbefriedigenden Erfahrungen mit Acridin-Farbstoffen beobachtete erstmals Schreus 1935 einen günstigen Einfluß von Prontosil auf gonorrhoische Adnexitiden.

Das Prontosil wurde 1932 von Mietzsch und Klarer synthetisiert und von Domagk in vivo und in vitro auf seine Wirksamkeit geprüft. Im Tierversuch war der Effekt bei bakteriellen, vor allem Streptokokkeninfektionen deutlich. Auf der Sitzung der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Dresden Ende Januar 1936 konnte Linser über eine ganze Reihe von Gonorrhoefällen berichten, die auf Prontosil gut ansprachen, allerdings bei wochenlanger Medikation. Dees und Colston sahen im Sulfanilamid (= Pron-

tosil album) auf Grund ihrer Versuche ein vielversprechendes Antigonorrhoikum. Domagk, der dauernd auf der Suche nach Wirkstoffen war, die bei anderen als Streptokokkeninfektionen in der Wirkung über das Maß der bekannten Prontosil-Verbindungen hinausgehen sollten, fand in weiterer Zusammenarbeit mit Mietzsch und Klarer neuartige sulfonamidhaltige Verbindungen, die sich gegen Staphlylokokken und einige anaerobe Erreger-Infektionen überlegen erwiesen. Auch zeigten die neuen Verbindungen eine deutlichere Wirkung bei Gonokokkeninfektionen, die Domagk allerdings bei der Schwierigkeit der experimentellen Prüfung bei dieser Infektion mit besonderer Vorsicht bewertet wissen wollte. Diese von Mietzsch und Klarer synthetisierten Verbindungen sind folgende:

1. H_2N⟨⟩SO_2NH⟨⟩$SO_2N(CH_3)_2$ = DB 90 = Uliron,

2. H_2N⟨⟩SO_2NH⟨⟩SO_2NHCH_3 = DB87 = Diseptal B,

3. H_2N⟨⟩SO_2NH⟨⟩SO_2NH_2 = DB 32 = Diseptal C.

Die Verträglichkeit dieser Präparate im Tierversuch war gut. Der Wirkungsindex — an der Maus geprüft — wurde mit 1 : 20 angegeben. Rosenthal und Mitarbeiter hatten mit einer dieser drei Verbindungen, dem DB 32 (= Diseptal C), ebenfalls gute Erfolge bei Pneumokokken und besonders bei Meningokokkeninfektionen zu verzeichnen. Grütz konnte nach sehr eingehenden und sorgfältigen klinischen Untersuchungen über die Diseptale auf der westdeutschen Dermatologentagung im Juli 1937 von einer bisher nicht gekannten chemotherapeutischen Wirkung dieser Verbindungen auf die männliche und weibliche Gonorrhoe mit ihren Komplikationen und Metastasen berichten. Mit hohen Erwartungen ging man allerseits an die klinische Erprobung der Präparate. Felk, Fischer, Goyert, Scherber und Domes, Schreus, Schubert konnten noch im selben Jahre die Mitteilungen von Grütz bestätigen. Außer Schubert stimmen die

Autoren darin überein, daß ältere Gonorrhoe-Erkrankungen besser auf die Chemotherapie ansprechen als frische, was mit der Entwicklung von Abwehrstoffen im Organismus in Zusammenhang gebracht wird. Die Angaben über Versager schwanken zwischen 10 und 30%, wenn man die der großen Pessimisten wie Dietel und Hruszek, die überhaupt keine oder nur „Scheinheilungen" erziehen konnten und Schmidt, dessen Heilungen unter 10% liegen, unberücksichtigt läßt.

Neben dem Versagerproblem steht in nahezu allen Veröffentlichungen die Frage nach der Ursache der mehr oder weniger schwerwiegenden Nebenerscheinungen. Mit Ausnahme von Fischer konnten alle Autoren leichte Unpäßlichkeiten, wie Kopfweh und Übelkeit, ferner schwerere Erscheinungen, wie Erbrechen und Durchfälle, Zyanosen, Ödeme und Exantheme der verschiedensten Art, zeitweilig von Hautblutungen und Fieber begleitet, beobachten. Nicht so häufig traten Neuritiden auf (Hofmann, Hüllstrung und Krause, Jacob, Lilienthal, Löhe, Schölzke und Zürn, Nagell, Schreus, Stümpke, Tietze), die stets eine Indikation zum Absetzen der Diseptalbehandlung bildeten, wenn sich die Lähmungen, nicht wie öfters beobachtet, erst 2—3 Wochen nach Beendigung der Behandlung im Anschluß an größere körperliche Anstrengungen zeigten. Dieses Verhalten ließ an eine Speicherung der Präparate im Organismus und an eine toxische Schädigung der Nerven denken.

Über die Vorzüge und Nachteile der drei Diseptale herrschen die verschiedensten Ansichten: so hält z. B. Felke das Diseptal C für das in kleinsten Dosen wirksamste und deshalb unschädlichste Präparat, während Schmidt in ihm das schädlichste und unwirksamste sieht. Schreus erzielte die besten Erfolge, wenn er Männer mit Diseptal A, Frauen mit Diseptal B behandelte, Löhe und Wawersig stellten mit Diseptal B bei Männern etwas bessere Resultate (2%) als bei Frauen fest, Schubert wechselte bei einem Behandlungszyklus von 2 Stößen mit den einzelnen Präparaten ab.

In das Dunkel, das die 3 Hauptprobleme noch umgab, suchten wir Licht zu bringen, indem wir mit Bilanzuntersuchungen für

Diseptal C die Beantwortung einzelner Fragen erstrebten. Unter Bilanzuntersuchungen versteht man Feststellungen über die Aufnahme- und Ausscheidungsgeschwindigkeit eines Präparates ins Blut und in andere Körperflüssigkeiten nach oraler Verabreichung bestimmter Mengen zu bestimmten Zeiten.

Um der Klärung der drei Probleme:

I. Wie kommt es a) zu Versagern und
b) zu Rezidiven?

II. Welches sind die Ursachen der Nebenerscheinungen?

III. Was kann man objektiv über den Wirkungsgrad eines Präparates feststellen?

nähertreten zu können, nahmen wir eine Untergliederung in nachstehende Einzelfragen vor:

Zu I a) 1. Bestehen bei den Versagern irgendwelche Resorptionsschwierigkeiten von seiten des Magen-Darm-Kanales, derart, daß das Chemotherapeutikum nicht in wirksamer Konzentration ins Blut gelangt?

2. Welche Bedeutung hat die Konzentration des Harns an Sulfonamid für den therapeutischen Effekt?

3. Wie verhält sich die Höhe des Blutspiegels zur Gesamtausscheidung im Harn bei Erfolgen und Versagern?

Zu I b. Steht das Wiedererscheinen von Gonokokken im Sekret in direkter Beziehung zum Verschwinden des Wirkstoffes aus Blut und Harn.

Zu II. 1. Verschiebt sich bei Kranken mit Nebenerscheinungen das Verhältnis Gesamtblutspiegel zu Serumspiegel zu Gunsten des Gesamtblutes (Speicherung in den Erythrozyten und damit in ihren Zerfallsorganen Milz und Leber)?

2. Besteht eine verzögerte Ausscheidung des Präparates?

Zu III. 1. Welches sind die minimalen Blutwerte, bei denen noch eine Heilung beobachtet werden konnte.

2. Wie hoch war der Blutspiegel bei Nebenerscheinungen?

3. Wie hoch war die Gesamtausscheidung durch den Harn?

Experimenteller Teil.

Unsere Untersuchungen über den Diseptal-C-Spiegel in Blut und Harn wurden mit der von Marshall, Emerson und Cutting für Sulfanilamide angegebenen, von Hecht für Uliron modifizierten Analysenvorschrift ausgeführt, wobei nur die Werte für „freies" Diseptal C in Gesamtblut, Serum und Harn berücksichtigt wurden. Der Nachweis des Diseptals in Körperflüssigkeiten beruht auf der Diazotierbarkeit der freien Aminogruppe des Diseptals und der Kuppelung der gewonnenen Diazoverbindung mit einem aromatischen Amin zu einem Azofarbstoff. Die Kuppelung wird bei salzsaurer Reaktion vorgenommen. Als Kuppelungskomponente dient Äthyl-α-Naphthylamin. Für die einwandfreie Entwicklung der Farbe ist es wesentlich, vor dem Zusatz der Kuppelungskomponente das überschüssige Nitrit durch Zusatz von Harnstoff oder besser Aminosulfosäure zu zerstören. Der gebildete Azofarbstoff ist bei saurer Reaktion auch in starken Verdünnungen wasserunlöslich. In einem Zusatz von Methylalkohol ist die entwickelte Farbe einigermaßen stabil, die Farbnuance erscheint aber je nach der Konzentration bläulichrot bis weinrot. Der kolorimetrische Vergleich der Proben muß deshalb gegen eine Standardlösung möglichst gleicher Konzentration vorgenommen werden. Die Standardlösungen für Blut und Serum bereiteten wir aus Serum mit von mg % zu mg % steigender Konzentration des Diseptals von 1 bis 10 mg %. Die Urinstandardlösungen wurden in mg%-Stufen von 1—10 mg % und mit 10 mg%-Stufen von 10—100 mg % hergestellt. Durch wechselseitiges Vergleichen einander benachbarter Konzentrationen im Kolorimeter wurden die Standardlösungen jeweils auf ihre Fehlerquellen geprüft. Erschwert wurde die Arbeit dadurch, daß die Lösungen schon nach 2 Tagen trotz Aufbewahrens in der Dunkelheit nicht mehr verwertet werden konnten. Deshalb mußten die Standardlösungen jeden dritten Tag frisch bereitet werden.

Die Brauchbarkeit der Hechtschen Methode haben Döllken, Schreus, Hüllstrung und Nordmeyer an Untersuchungen über Uliron bewiesen. Felke bestimmte Diseptal C

nach dem von Kühnau beschriebenen Verfahren. Er erhielt damit weit niederere Werte als wir. Die Differenz der Ergebnisse hofften wir durch Vergleichsuntersuchungen mit der Methode Kühnau klären zu können. Dies gelang uns auch insoweit, als wir bei dem Vorgehen nach Kühnau eine starke Abhängigkeit der Werte von der Umgebungstemperatur feststellen konnten. Kurz vor Abschluß unserer Untersuchungen erschien eine Arbeit von Gertler, in welcher der Temperatur ebenfalls ein wesentlicher Faktor zuerkannt wurde. Den Schlüssel fand er in einer Abhängigkeit der Stabilität der Dimethylaminobenzaldehydlösung von verschiedenen Lösungsmitteln. Bei der Verwendung von Alkohol als Lösungsmittel erzielte er mit beiden Methoden übereinstimmende Ergebnisse, was unsere Nachprüfungen bestätigten.

Unsere Untersuchungen wurden an 30 Kranken (23 Männern, 7 Frauen) vorgenommen. Die Behandlung bestand in dreitägigen Stößen. Um 8 Uhr, 12 Uhr und 16 Uhr wurden je 0,5 g, bei einem Kranken je 0,25 g Diseptal C verabfolgt; 4 Patientinnen bekamen nach 3 Tagen Pause einen 2. Stoß. Blut zur Untersuchung wurde entnommen: am 1. Behandlungstag um 10, 14, 18 und 20 Uhr, am 2. und 3. Behandlungstag um 8 Uhr (vor der 1. Gabe) 10, 14 und 18 Uhr, an den 4 diseptalfreien Tagen je abends um 18 Uhr. Bei einem 2. Stoß nach 3 diseptalfreien Tagen wurden immer nur die Abendwerte bestimmt. Bei 5 Patienten wurden die Abendblutentnahmen bis zum qualitativen Verschwinden des Diseptal C aus dem Blut fortgesetzt. Es wurden jeweils die Werte für Gesamtblut und Serum festgestellt.

Der Urin wurde 24 Stunden gesammelt (von 8 bis 8 Uhr), gemessen, gut durchmischt und zur Untersuchung Proben davon abgenommen. Die Harnuntersuchungen wurden ebenfalls bis zum völligen Verschwinden des Diseptal C fortgeführt. Ihre Ergebnisse sind nur mit Vorbehalt zu verwerten, da in einigen Fällen durch erwiesene Nachlässigkeit der Patienten nicht aller Urin gesammelt, und in anderen Fällen mit fremdem vermischt worden war. Einige Tabellen über die Ergebnisse der Blut- und Harnuntersuchungen sind am Schluß der Arbeit wiedergegeben.

Die Auswertung sämtlicher 30 Tabellen führte zu folgenden Erkenntnissen:

Die Resorption des Mittels erfolgt ziemlich rasch. 2 Stunden nach einer Gabe von 0,5 g liegt der Blutspiegel schon bei 1 bis 1,8 mg %. Er steigt im Laufe des Tages gleichmäßig an und erreicht abends, 2 bis 4 Stunden nach der letzten Gabe, seinen Höhepunkt. Während der Nacht sinkt er auf ½ bis ⅔ des vorhergehenden Abendwertes ab, um bei fortgesetzter Diseptalzufuhr wieder kontinuierlich anzusteigen. Der Gipfel des Gesamtblutspiegels mit Werten von 3,0—5,0 mg % fiel bei 10 Patienten auf den 2., bei 20 Patienten auf den 3. Tag, der des Serumspiegels mit Werten von 2,0—4,0 mg % bei 13 Patienten auf den 2. und bei 17 Patienten auf den 3. Tag. Ein ähnliches Verhalten fanden Bruder und Felke. 2 Mal konnten wir einen maximalen Blutspiegel von 5,0 mg % und 5 Mal einen maximalen Serumspiegel von 4,0 mg % feststellen. Nur Goyert und Wezel beobachteten derartige hohe Werte (5,4 mg %; 2,2—7,5 mg %) bei Diseptal C, während die anderen Autoren bedeutend niedrigere Konzentrationen feststellten (Hämel und Link: 1,0—2,5 mg %, Karbe: um 2,2 mg %, bei verstärkten Stößen 4,3 mg %). Beim zweiten Stoß stieg der Blutspiegel rascher an, erreichte aber nicht immer die Höhe des ersten. Die Werte des Gesamtblutspiegels schwanken weniger als die des Serumspiegels, was wohl mit der Ausscheidung ins Gewebe oder durch die Nieren in Zusammenhang zu bringen ist (Döllken). Das Diseptal C ist im Gesamtblut 1—2 Tage länger quantitativ nachzuweisen als im Serum. Vom 4. und 5. Tag nach Beendigung der Diseptal-C-Verabreichung gelang der Nachweis nur noch qualitativ und zwar bei 3 Kranken noch am 7. Tage, was etwa mit den Ergebnissen von Karbe übereinstimmen würde. Bruder, Felke, Hämel und Link dagegen beobachteten ein bedeutend früheres Verschwinden aus dem Blut.

Die Ausscheidung mit dem Harn beträgt nach dem ersten Stoßtage ⅓—⅗ der zugeführten Menge. Sie erreicht ihren Höhepunkt jeweils nach dem Tage des höchsten Serumspiegels. Die Gesamt-

ausscheidung von freiem Diseptal C mit dem Urin schwankt zwischen minimal 26 % und maximal 70 % der Einnahmen, durchschnittlich beträgt sie 45 %. Berücksichtigt man das Vorliegen von etwa 20 % in gebundener (= acetylierter) Form (Blaich. Franke und Birch-Hirschfeld, Hecht, Vonkennel), so erreicht man eine durchschnittliche Gesamtausscheidung durch den Harn von 65%. Die Hauptmenge wird an den ersten 6 Tagen ausgeschieden, während der qualitative Nachweis in einigen Fällen bis zum 12. Tag nach Beendigung der Medikation noch gelang. Döllken führt die den Nachweis im Blut überdauernde Ausscheidung mit dem Urin auf eine direkte Sekretion des Epithels zurück, in dem eine Speicherung stattgefunden habe.

Die Konzentration im Harn ist abhängig von der Größe der 24 Stundenharnmenge. Bei niedrigen Gesamtmengen wurden Werte bis zu 90 mg % gefunden. Das Maximum des an einem Tage ausgeschiedenen Diseptal C betrug 1,04 g bei einer Zufuhr von 1,5 g täglich.

Stuhluntersuchungen auf Diseptal C wurden nicht vorgenommen.

Die Sulfonamide sind auch in anderen Körperflüssigkeiten nachzuweisen, so fand Goyert, daß Diseptal C aus dem Serum in die Milch übergeht. Nach 4 Stunden überstieg die Konzentration der Milch sogar die des Serums. Im Blut des Brustkindes gelang der qualitative Nachweis ebenfalls. Die kindlichen Ausscheidungen von Diseptal C mit dem Urin überdauerten die Sekretion der mütterlichen Brustdrüse um 3 Tage.

Felke fand im Cervixsekret therapeutisch wirksame Konzentrationen.

Andere Antigonorrhoika der Prontosilreihe wurden noch auf ihr Vorkommen im Liquor (Blaich, Kühnau, Vonkennel und Schmidt) im Schweiß (Blaich), Speichel (Schreus) und Prostatasekret (Kühnau) untersucht und konnten auch größtenteils in den betreffenden Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden.

Behandlungsergebnisse

(s. Tabelle XII)

Bei 5 frischen Männergonorrhöen ohne Komplikationen, die sofort mit Diseptal C behandelt worden waren, verschwanden die Gonokokken während des ersten Stoßes aus dem Sekret. 4 der Kranken wurden aber rückfällig (einer nach Phimosenoperation), von denen 1 mit 2 und 1 mit 3 Stößen geheilt werden konnten. Bei den übrigen beiden führte erst längere Behandlung mit einer Fieberkur und anschließendem Albucidstoß zum Erfolg. 2 frische Fälle wurden nach Vaccinevorbehandlung mit dem ersten Stoß geheilt. Bei 1 Kranken, bei dem vorbereitende Spülungen mit verdünnter Kaliumpermanganatlösung angewandt worden waren, versagte die Chemotherapie; bei einem anderen, bei dem mit dem Einsetzen der Chemotherapie 17 Tage gewartet wurde, kam es zu einem Rezidiv. 2 Kranke mit beginnender Prostatitis und einer mit Epididymitis wurden mit dem ersten Stoß geheilt. 1 Kranker mit einer Epididymitis, der ambulant schon mit Uliron vorbehandelt worden war, sprach auf den Diseptal-C-Stoß überhaupt nicht an. Von 10 gonorrhoekranken Männern, bei denen der Zeitpunkt der Infektion nicht ermittelt werden konnte, wurden 9 nach dem ersten, 1 erst nach längerer Lokal- und Allgemeinbehandlung negativ. Letzterer war chemotherapeutisch vorbehandelt.

Von 2 Frauen mit akuter Gonorrhoe war bei einer die Chemotherapie wirkungslos, während bei der andern schon der erste Stoß Heilung brachte. 2 weitere Frauen, denen der Ansteckungstermin unbekannt war, wurden mit dem ersten Stoß geheilt. Bei 2 Frauen mit chronischer Gonorrhoe war der erste Diseptalstoß erfolgreich, während bei einer dritten nach dem zweiten Stoß ein Rezidiv auftrat.

An Nebenerscheinungen wurden mehr oder weniger starke Zyanosen, zweimal Kopfschmerzen, einmal Nackenschmerzen, einmal Erbrechen, einmal Durchfall beobachtet. Zwei Männer, die drei Tage nach dem Diseptal-C-Stoß eine Injektion mit Mischvaccine bekamen, kollabierten, bekamen Fieber und einen Herpes labialis.

Die Nebenerscheinungen gingen schnell zurück, nur die Kranke mit dem Durchfall blieb noch längere Zeit zyanotisch.

Beziehungen zwischen Resorption und Ausscheidung in Erfolgs- und Versagerfällen

(s. Tab. I—XI und XIII—XV)

Der Wirkungsmechanismus der Chemotherapie läßt sich nach Felke in drei Glieder zerlegen: Chemotherapeutikum — Organismus — Erreger. Unsere Versuche geben Aufschluß über das erste Glied. Für zwei der männlichen Versagerfälle (Tab. VII und VIII) könnte man eine Beziehung zum Verhalten des Chemotherapeutikums in den Körperflüssigkeiten konstruieren. In beiden Fällen stiegen die Serumwerte sehr langsam an, sanken während der Nacht tief ab, um erst abends wieder wirksame Konzentrationen zu erreichen. Der Serumspiegel lag bei den Erfolgsfällen — von den Morgenwerten, die schnell aufgeholt wurden, abgesehen — selten unter 2 mg %, während in den beiden Versagerfällen trotz der hohen Abendkonzentrationen (erster Fall Tab. VII, 2,3 mg %, 3,0 mg %, 2,8 mg %; zweiter Fall Tab. VIII, 2,1 mg %, 2,0 mg %, 2,4 mg %) nur Serumdurchschnittswerte von 1,85 mg % und 1,5 mg % gefunden wurden. Die Harnkonzentration lag in beiden Fällen an den ersten 3 Tagen um 25 mg %. Bei den Erfolgsfällen war die niedrigste Harnkonzentration 20 mg %. Die Gesamtausscheidung mit dem Harn betrug bei dem einen Versagerfall 30 %, bei dem andern 45 % der Einnahmen, Werte, wie sie auch bei Erfolgsfällen gefunden wurden. Beim zweiten männlichen Versagerfall ist eine im Verhältnis zu den niederen Serumwerten recht hohe Harnausscheidung von Diseptal C bemerkenswert.

Bei dem langsamen Ansteigen der Serumwerte auch „Einschleichen" genannt, könnte man an ein „Festwerden" Domagk, Felke, Levaditi, Vonkennel, Schreus) der Gonokokken denken, — worunter man die langsame Gewöhnung der Er-

reger an das Chemotherapeutikum versteht, — dies besonders bei dem 2. Patienten, der schon mit Uliron vorbehandelt worden war.

Die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse eines weiblichen Versagerfalles (Tab. XI) wiesen keinerlei Besonderheiten auf. Die Ursachen können demnach in einem Mangel an Abwehrkräften des Organismus oder im Vorhandensein „fester" Stämme liegen (zweites und drittes Glied der Kette nach Felke).

Bei Rezidiven wird durch das erste Verschwinden der Gonokokken aus dem Sekret bewiesen, daß der chemotherapeutische Mechanismus intakt ist. Bei einer Anzahl von Rezidiven ist aber ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Absinken des Serumspiegels und dem Erscheinen von Gonokokken im Sekret nachzuweisen, so auch bei einem Teil unserer Kranken, deren Abstriche am 4. Tag wieder positiv wurden (Tab. VI). In diesen Fällen wird man also doch annehmen müssen, daß dem Organismus nach dem Abklingen der chemotherapeutischen Einwirkung auf die Erreger die Fähigkeit fehlt, die geschwächten Krankheitskeime vollends zu vernichten. Auch läßt ein derartiges Verhalten den Schluß zu, daß das Chemotherapeutikum direkt am Gonokokkus angreift, was Felke mit seinen Plattenversuchen bewiesen hat. Spätere Rezidive (Tab. II, IV, X) können durch Abszesse oder Höhlen, in die das Chemtherapeutikum auf dem Blutweg nicht eindringen kann, entstehen (Domagk, Felke, Gennerich, Glingar, Grütz, Schreus).

Das Auftreten von Nebenerscheinungen ist individuell sehr verschieden. So beobachteten wir bei einem männlichen Patienten (Tab. V), der 3 Tage lang je dreimal 0,25 g Diseptal C erhielt, Zyanose der Lippen und Herzbeklemmungen. Die Resorption und Ausscheidung des Mittels waren gut. Das Verhältnis Gesamtblutkonzentration zu Serumkonzentration mit einem Durchschnittswert von 1,5 zu 0,7 gegenüber 2,4—3 zu 2 bei den übrigen Fällen läßt eine vermehrte Speicherung in den Erythrozyten vermuten. Die höchste Gesamtblutkonzentration betrug allerdings nur 2,6 mg %. Dieser Patient war stark vasolabil und allgemein etwas geschwächt.

Die Patienten mit ausgeprägten Zyanosen und sonstigen Neben-

erscheinungen zeigten schon am zweiten Tag einen hohen Blut- und Serumspiegel. Das Verhältnis Blutspiegel zu Serumspiegel bot keine Abweichungen vom üblichen Verhalten. Die länger dauernde Zyanose bei einer Patientin mit Durchfall (Tab. XI) beruht vielleicht auf einer Sulfhämoglobinbildung (Adler und Markoff, Singer). Die Reaktion der 2 Patienten (Tab. I und III) mit Kollaps, Fieber, Erbrechen und Herpes auf Mischvaccine-Injektionen im Anschluß an die Chemotherapie könnte man mit der Auslösung latenter Allergieerscheinungen durch Reizkörper erklären (Löhe, Schmidt, Schreus).

Wirksamkeit des Diseptal C.

Unsere Behandlungsergebnisse mit Diseptal C sind recht befriedigend.

Wir haben, so verschieden gelagert unsere Fälle im einzelnen auch waren, in 73 % Heilung erzielt und zwar:

I. mit 1 Stoß in 60 %,
II. mit 2 Stößen in 10 %,
III. mit 3 Stößen in 3 %

der Fälle. Die Behandlungsdauer einschließlich Provokation und Nachbehandlung betrug durchschnittlich bei I 24, bei II 36, bei III 49 Tage. Insgesamt ist also eine erhebliche Abnahme der Behandlungszeit gegenüber früher festzustellen. In diesem Punkt sind sich die meisten Autoren einig. Was die Wahl des Chemotherapeutikums anbetrifft, so mehren sich in neuester Zeit die Stimmen für das Diseptal C (Altmeyer, Hämel und Link, Kyser, Löhe und Wawersig, Mulzer, Spiethoff). Anfänglich erschrak man durch die hochgradigen Zyanosen, die beobachtet wurden. Inzwischen konnte man aber nachweisen, daß die zuerst übliche Dosierung (6—7 Tage lang 2,5—4,0 g Diseptal C täglich) viel zu hoch war und die bei der nunmehr geringeren Dosierung (3—6tägige Stöße mit 1,5 g täglich) auftretenden Zyanosen unbedeutend sind. In der Intensität der Zyanose hat man wiederum

einen Gradmesser für die Reaktion des einzelnen Individuums auf das Chemotherapeutikum, es wird also bei Diseptal C nicht so leicht zu Überdosierungen und als deren Folge zu schwereren Nebenerscheinungen kommen, wie bei den übrigen Präparaten. Das Eindringen des Diseptal C in die roten Blutkörperchen gewährleistet einen konstanteren Blutspiegel und damit auch ein kontinuierlicheres Einwirken auf die Erreger.

Die Affinität zum Nervensystem ist auch für Diseptal C erwiesen und zwar erstmals durch die Versuche an Tauben von Engelhardt und Birkenmaier und Engelhardt und Datz mit allen drei Präparaten. Goyert beobachtete bei einer 24jährigen Kranken nach 3 g Diseptal C eine Peronaeuslähmung und nach 6 g bei drei Kranken Parästhesien. Altmeyer beschreibt einen Fall von Zoster symptomaticus mit Schädigung der Spinalganglien L III und L IV durch Diseptal C.

Bei den im allgemeinen üblichen und zur Heilung notwendigen Dosen kommt es aber selten zu schweren Nebenerscheinungen.

Zusammenfassung.

1. Die Aufnahme-Ausscheidungsgeschwindigkeit des Diseptal C schwankt bei einzelnen Individuen,
2. Die Anstiegsdauer und die Höhe des Serumspiegels beeinflussen offenbar den Heilerfolg,
3. die Harnkonzentration erscheint für die Heilerfolge bedeutungslos,
4. die Ursachen für Nebenerscheinungen sind, abgesehen von der Dosierung, in einer individuell verschiedenen Allgemeinreaktion zu suchen,
5. der therapeutische Effekt des Diseptal C ist als gut zu bezeichnen.

Tag		8 Uhr	10 Uhr	14 Uhr	18 Uhr	20 Uhr	24 Std. Urin Gesamt-Menge	DC mg %	DC Gesamt-Menge mg
1.	B*	—	1,5	1,5	2,4	2,8	—	—	—
	S**	—	0,6	1,4	2,3	1,5			
2.	B	1,6	2,5	3,5	3,8	—	1450	18,75	271,875
	S	0,8	1,1	2,3	2,5	—			
3.	B	2,3	2,8	3,8	4,5	—	1500	30,0	450,0
	S	1,1	1,8	2,5	3,1	—			
4.	B	—	—	—	1,8	—	1800	37,7	678,6
	S	—	—	—	0,75	—			
5.	B	—	—	—	1,0	—	770	17,77	136,829
	S	—	—	—	0,4	—			
6.	B	—	—	—	0,55	—	1125	4,0	45,0
	S	—	—	—	+	—			
7.	B	—	—	—	+	—	1300	3,0	39,0
	S	—	—	—	+	—			
8.	B	—	—	—	—	—	780	2,0	15,6
	S	—	—	—	+	—			
9.	B	—	—	—	—	—	1250	6,0	75,0
	S	—	—	—	+	—			
10.	B	—	—	—	—	—	1200	0,6	7,2
	S	—	—	—	+	—			
11.	B	—	—	—	+	—	1350	0,49	6,61
	S	—	—	—	—	—			

Gesamtausscheidung 1725,714

= 38,349 %

der Einnahmen.

Tabelle I: Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei Fall 1.

*) B = Gesamtblut

**) S = Serum.

Tag		8 Uhr	10 Uhr	14 Uhr	18 Uhr	20 Uhr	24 Std. Urin Gesamt-Menge	DC mg %	DC Gesamt-Menge mg
1.	B*	—	1,3	2,6	2,7	3,0	—	—	—
	S**	—	1,0	2,5	2,3	2,7			
2.	B	1,7	2,0	3,85	4,5	—	2060	30,30	624,18
	S	1,06	1,8	3,0	4,1	—			
3.	B	2,5	3,2	4,5	5,0	—	1600	44,44	711,04
	S	1,3	1,5	3,5	4,0	—			
4.	B	—	—	—	1,7	—	1160	64,0	742,40
	S	—	—	—	0,75	—			
5.	B	—	—	—	1,0	—	865	14,28	123,522
	S	—	—	—	0,4	—			
6.	B	—	—	—	0,55	—	1220	6,67	81,374
	S	—	—	—	+	—			
7.	B	—	—	—	+	—	1550	0,85	13,175
	S	—	—	—	+	—			
8.		—	—	—	—	—	1950	0,86	16,77
9.							880	1,18	10,384

Gesamtausscheidung 2322,845

= 51,618 %

der Einnahmen.

Tabelle II: Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei Fall 2.

*) B = Gesamtblut

**) S = Serum.

Tag		8 Uhr	10 Uhr	14 Uhr	18 Uhr	20 Uhr	24 Std. Urin Gesamt-Menge	DC mg %	DC Gesamt-Menge mg
1.	B*	—	1,4	1,9	2,2	2,5	—	—	—
	S**	—	0,8	1,2	1,7	2,0			
2.	B	1,5	2,0	3,3	4,7	—	2030	11,76	238,728
	S	1,2	1,6	2,7	3,2	—			
3.	B	2,0	2,8	3,6	4,1	—	1200	45,43	545,16
	S	1,0	2,2	3,3	4,06	—			
4.	B	—	—	—	1,25	—	2740	26,67	730,758
	S	—	—	—	0,6	—			
5.	B	—	—	—	0,8	—	2780	10,55	293,29
	S	—	—	—	0,4	—			
6.	B	—	—	—	—	—	2250	10,0	225,00
	S	—	—	—	—	—			
7.	B	—	—	—	—	—	nur Morgenurin	9,9	—
	S	—	—	—	—	—			
8.	B	—	—	—	+	—	3160	1,0	31,6
	S	—	—	—	—	—			
9.	B	—	—	—	+	—	2380	0,82	19,516
	S	—	—	—	—	—			
10.	B	—	—	—	+	—	2840	0,58	16,472
	S	—	—	—	—	—			

Gesamtausscheidung 2110,524

= 46,90 %

der Einnahmen.

Tabelle III: Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei Fall 3.

*) B = Gesamtblut

**) S = Serum.

Tag		8 Uhr	10 Uhr	14 Uhr	18 Uhr	20 Uhr	24 Std. Urin Gesamt-Menge	DC mg %	DC Gesamt-Menge mg
1.	B*	—	1,4	1,8	3,3	3,9	—	—	—
	S**	—	1,4	1,3	2,7	2,9			
2.	B	2,0	3,1	4,1	4,16	—	1720	21,1	362,92
	S	1,3	2,1	3,2	3,3	—			
3.	B	2,0	3,0	3,7	4,0	—	1460	41,0	498,60
	S	1,0	2,2	2,5	3,0	—			
4.	B	—	—	—	1,4	—	1850	35,0	647,50
	S	—	—	—	0,66	—			
5.	B	—	—	—	0,75	—	2100	12,1	254,1
	S	—	—	—	0,4	—			
6.	B	—	—	—	0,5	—	1580	1,0	15,80
	S	—	—	—	+	—			
7.	B	—	—	—	+	—	2480	1,2	29,76
	S	—	—	—	+	—			
8.		—	—	—	—	—	2080	0,84	17,472
9.		—	—	—	—	—	2420	0,58	14,036
10.		—	—	—	—	—	2260	0,58	13,108
11.		—	—	—	—	—	2460	0,35	8,61
12.		—	—	—	—	—	1550	0,66	10,23
								Gesamtausscheidung	1872,136
								=	41,03 %

der Einnahmen.

Tabelle IV: Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei Fall 5.

*) B = Gesamtblut
**) S = Serum.

Tag		8 Uhr	10 Uhr	14 Uhr	18 Uhr	20 Uhr	24 Std. Urin Gesamt-Menge	DC mg %	DC Gesamt-Menge mg
1.	B*	—	0,5	0,6	1,2	1,4	—	—	—
	S**	—	+	0,5	0,7	0,8			
2.	B	1,3	1,7	1,7	2,2	—	2260	7,35	166,11
	S	0,4	0,7	0,7	1,0	—			
3.	B	1,6	1,8	1,8	2,6	—	2360	15,8	372,88
	S	0,7	0,6	0,7	1,2	—			
4.	B	—	—	—	0,6	—	2150	15,0	322,5
	S	—	—	—	0,3	—			
5.	B	—	—	—	0,5	—	2300	5,0	115,0
	S	—	—	—	+	—			
6.	B	—	—	—	0,4	—	1250	4,05	50,625
	S	—	—	—	+	—			
7.	B	—	—	—	0,4	—	1780	0,56	9,968
	S	—	—	—	+	—			
8.		—	—	—	—	—	1680	0,66	11,088
9.		—	—	—	—	—	1500	0,45	6,75
10.		—	—	—	—	—	1700	0,23	4,25

Gesamtausscheidung 1059,171

= 47,07 %

der Einnahmen.

Tabelle V: Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei Fall 7.

*) B = Gesamtblut

**) S = Serum.

Tag		8 Uhr	10 Uhr	14 Uhr	18 Uhr	20 Uhr	24 Std. Urin Gesamt-Menge	DC mg %	DC Gesamt-Menge mg
1.	B*	—	1,35	2,0	2,0	2,6	—	—	—
	S**	—	0,7	1,2	1,7	2,0			
2.	B	1,3	1,7	2,4	3,8	—	2200	19,0	418,0
	S	0,8	1,3	2,0	3,0	—			
3.	B	1,4	2,1	2,8	4,0	—	1500	37,5	562,5
	S	1,0	1,8	2,1	3,5	—			
4.	B	—	—	—	1,5	—	1300	36,0	468,0
	S	—	—	—	0,8	—			
5.	B	—	—	—	0,75	—	1500	9,33	139,95
	S	—	—	—	0,4	—			
6.	B	—	—	—	0,4	—	1720	1,6	27,52
	S	—	—	—	+	—			
7.	B	—	—	—	+	—	1700	0,9	15,30
	S	—	—	—	+	—			
8.		—	—	—	—	—	2050	0,5	10,25
9.		—	—	—	—	—	1550	0,3	4,65
10.		—	—	—	—	—	1620	0,23	3,726
11.		—	—	—	—	—	1750	0,23	4,025

Gesamtausscheidung 1653,921
= 36,753 %
der Einnahmen.

Tabelle VI: Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei Fall 8.

*) B = Gesamtblut
**) S = Serum.

Tag		8 Uhr	10 Uhr	14 Uhr	18 Uhr	20 Uhr	24 Std. Urin Gesamt-Menge	DC mg %	DC Gesamt-Menge mg
1.	B*	—	1,1	1,9	2,5	3,0	—	—	—
	S**	—	0,8	1,3	1,5	2,3			
2.	B	1,5	2,0	2,5	3,2	—	2350	17,86	419,71
	S	1,1	1,7	2,0	3,0	—			
3.	B	1,8	2,3	3,1	3,9	—	1600	25,0	400,0
	S	1,3	1,8	2,5	2,8	—			
4.	B	—	—	—	1,6	—	1450	24,0	348,0
	S	—	—	—	1,3	—			
5.	B	—	—	—	0,8	—	1200	7,5	90,0
	S	—	—	—	0,4	—			
6.	B	—	—	—	0,4	—	1600	1,5	24,0
	S	—	—	—	+	—			
7.	B	—	—	—	++	—	nicht gesammelt		
	S	—	—	—	+	—			
8.		—	—	—	—	—	2350	0,75	17,625
9.		—	—	—	—	—	1000	0,67	6,7
10.		—	—	—	—	—	2600	0,33	8,58
11.		—	—	—	—	—	2000	0,26	5,2
12.		—	—	—	—	—	1500	0,25	3,75
13.		—	—	—	—	—	2100	0,17	3,57

Gesamtausscheidung 1327,135

= 29,491 %

der Einnahmen.

Tabelle VII: Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei Fall 9.

*) B = Gesamtblut

**) S = Serum.

Tag		8 Uhr	10 Uhr	14 Uhr	18 Uhr	20 Uhr	24 Std. Urin Gesamt-Menge	DC mg %	DC Gesamt-Menge mg
1.	B*	—	0,8	1,0	3,2	3,2	—	—	—
	S**	—	0,4	0,8	2,0	2,1			
2.	B	1,8	2,5	2,8	3,0	—	1700	25,0	425,0
	S	0,8	1,4	1,8	2,0	—			
3.	B	1,8	2,0	3,0	3,7	—	2600	25,0	650,0
	S	0,8	1,1	1,8	2,4	—			
4.	B	—	—	—	1,5	—	2600	25,0	650,0
	S	—	—	—	0,5	—			
5.	B	—	—	—	0,8	—	2820	8,34	235,188
	S	—	—	—	0,3	—			
6.	B	—	—	—	0,4	—	2200	2,85	62,70
	S	—	—	—	+	—			

Gesamtausscheidung 2022,888
= 44,953 %
der Einnahmen.

Tabelle VIII: Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei Fall 16.

Tag		8 Uhr	10 Uhr	14 Uhr	18 Uhr	20 Uhr	24 Std. Urin Gesamt-Menge	DC mg %	DC Gesamt-Menge mg
1.	B*	—	1,1	1,5	3,2	3,4	—	—	—
	S**	—	1,1	1,0	2,2	2,3			
2.	B	2,0	2,2	3,0	3,7	—	2600	16,0	416,0
	S	1,3	1,5	1,8	2,8	—			
3.	B	2,5	2,8	3,7	4,0	—	2200	30,0	660,0
	S	1,4	1,7	2,9	2,9	—			
4.	B	—	—	—	2,1	—	1000	34,3	343,0
	S	—	—	—	1,2	—			
5.	B	—	—	—	1,3	—	1700	15,0	255,0
	S	—	—	—	0,9	—			
6.	B	—	—	—	0,8	—	750	4,67	35,02
	S	—	—	—	0,4	—			
7.	B	—	—	—	0,5	—	1500	5,0	75,0
	S	—	—	—	+	—			
8.		—	—	—	—	—	1650	3,5	57,75

Gesamtausscheidung 1841,77
= 40,92 %
der Einnahmen.

Tabelle IX: Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei Fall 19.

*) B = Gesamtblut
**) S = Serum.

Tag		8 Uhr	10 Uhr	14 Uhr	18 Uhr	20 Uhr	24 Std. Urin Gesamt-Menge	DC mg %	DC Gesamt-Menge mg
1.	B*	—	0,9	2,6	3,3	3,3	—	—	—
	S**	—	0,8	1,7	2,5	2,3			
2.	B	1,9	3,0	3,3	3,8	—	3300	16,0	528,00
	S	1,2	1,9	2,6	2,9	—			
3.	B	2,2	3,2	3,5	3,8	—	2500	25,0	625,00
	S	1,3	2,5	2,4	3,0	—			
4.	B	—	—	—	2,2	—	2500	22,23	555,75
	S	—	—	—	0,8	—			
5.	B	—	—	—	0,9	—	2100	7,5	157,5
	S	—	—	—	0,3	—			
6.	B	—	—	—	0,7	—	2100	2,65	55,65
	S	—	—	—	+	—			
7.	B	—	—	—	0,5	—	2220	2,0	44,4
	S	—	—	—	+	—			
8.		—	—	—	—	—	2400	2,0	48,0
							Gesamtausscheidung		2014,30
							=		44,76 %
							der Einnahmen.		

Tabelle X: Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei Fall 20.

Tag		8 Uhr	10 Uhr	14 Uhr	18 Uhr	20 Uhr	24 Std. Urin Gesamt-Menge	DC mg %	DC Gesamt-Menge mg
1.	B*	—	1,1	2,0	3,6	3,6	—	—	—
	S**	—	0,7	1,5	2,7	2,5			
2.	B	2,0	2,0	3,8	4,1	—	1650	41,6	686,4
	S	0,8	1,7	3,0	3,6	—			
3.	B	2,3	3,3	3,3	5,0	—	1500	40,0	600,0
	S	1,0	2,3	2,3	4,1	—			
4.	B	—	—	—	1,7	—	800	90,9	727,2
	S	—	—	—	0,5	—			
5.	B	—	—	—	1,0	—	1150	22,3	246,45
	S	—	—	—	0,3	—			
6.	B	—	—	—	0,75	—	2000	6,25	125,0
	S	—	—	—	+	—			
7.	B	—	—	—	0,4	—	1100	2,5	27,5
	S	—	—	—	+	—			
8.		—	—	—	—	—	1200	1,5	18,0
9.		—	—	—	—	—	1250	1,5	18,75
							Gesamtausscheidung		2459,30
							=		54,65 %
							der Einnahmen.		

Tabelle XI: Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei Fall 24.

*) B = Gesamtblut
**) S = Serum.

	Männer			
	akute Go		Ansteckungstermin unbekannt	
	Einsetzen der Chemotherapie		Einsetzen der Chemotherapie	
	sofort	nach Vorbehandlung	sofort	nach Vorbehandlung
Erfolg	4	2	7	2
Rezidiv	4	1	—	—
Versager	—	2	—	1
Gesamtzahl der Behandelten . .	8	5	7	3

	Frauen					
	akute Go		Ansteckungstermin unbekannt		chronisch	
	Einsetzen der Chemotherapie		Einsetzen der Chemotherapie		Einsetzen der Chemotherapie	
	sofort	nach Vorbeh.	sofort	nach Vorbeh.	sofort	nach Vorbeh.
Erfolg	1	—	2	—	2	—
Rezidiv	—	—	—	—	1	—
Versager	1	—	—	—	—	—
Gesamtzahl der Behandelten . .	2	—	2	—	3	—

Tabelle XII: Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse bei sämtlichen mit Diseptal C behandelten Kranken.

mg %	Geheilte						Ungeheilte					
	Serum			Gesamtblut			Serum			Gesamtblut		
Mindestwert . .	1,8	2,6	2,0	2,0	3,4	3,4	2.1	2,0	2,4	3,2	3,0	3,7
Mittelwert . . .	2,33	2,94	3,16	3,0	3,81	4,51	2,5	3,0	3,2	3,4	3,62	4,2
Höchstwert . . .	3,3	3,5	4,5	4,5	4,7	5,0	2,5	3,6	4,1	3,6	4,1	5,0

Tabelle XIII: Diseptal C-Abendwerte bei Erfolgs- und Versagerfällen.

Tage	Geheilt	Ungeheilt
2	425,2	457,7
3	593,6	642,2
4	599,8	702,9
5	197,8	176,0
6	98,2	73,2
7	36,5	27,5
Gesamt	1951,1	2079,5

Tabelle XIV: Durchschnittliche Diseptal C-Ausscheidung bei Erfolgs- und Versagerfällen.

Tage	Geheilt	Ungeheilt
2	25,76	23,36
3	38,05	39,14
4	41,21	45,84
5	14,51	11,2
6	5,08	4,1
7	2,8	2,4

Tabelle XV: Mittlere Harnkonzentrationen bei Erfolgs- und Versagerfällen.

Herrn Oberarzt Dozent Dr. Hüllstrung möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des interessanten Themas sowie für die Anregungen und die Förderung der Arbeit aufrichtig danken.

Schrifttum.

Adler, A. und Markoff, N.: Schweiz. med. Wschr. 1938, Nr. 20, 560.
Altmeyer, J.: Arch. Derm. (D.) 1939, Bd. 179, 279.
Blaich, W.: Münch. med. Wschr. 1939, Nr. 5, 171.
Bruder, K.: Arch. Derm. (D.) 1939, Bd. 179, 183.
Dees, J. E. and Colston, J. A. C.: J. amer. med. Assoc. 1937, Bd. 108, 1855. Ref. Zbl. Hautkr. 1938, Bd. 58, 235.
Dietel, F.: Dtsch. med. Wschr. 1937, Nr. 51, 1910.
Döllken, H.: Derm. Wschr. 1938, Bd. 106, 208.
——, Derm. Wschr. 1938, Bd. 107, 1273.
——, Derm. Wschr. 1939, Bd. 109, 111.
Domagk, G.: Z. Klin. Med. 1937, Bd. 132, 775.
——, Forsch. u. Fortschr. 1938, Nr. 14, 258.
——, Derm. Wschr. 1938, Bd. 107, 797.
——, Klin. Wschr. 1937, Nr. 41, 1412.
——, Z. Klin. Med. 1939, Bd. 136, 167.
Engelhardt, W. und Birkenmaier, O.: Klin. Wschr. 1938, Nr. 38, 1325.
Engelhardt und Datz, B.: Derm. Wschr. 1938, Bd. 107, 1301.
Felke, H.: Dtsch. med. Wschr. 1937, Nr. 37, 1393.
——, Münch. med. Wschr. 1937, Nr. 47, 1867.
——, Klin. Wschr. 1938, Nr. 1, 13.
——, Arch. Derm.(D.) 1938, Bd. 178, 45.
——, Arch. Derm. (D.) 1938, Bd. 178, 152.
——, Klin. Wschr. 1939, Nr. 16, 568.
Fischer, C.: Fortschr. Ther. 1937, H. 10, 553.
——, Z. ärztl. Fortbild. 1938, Nr. 35, 337.
——, Derm. Wschr. 1938, Bd. 107, 1366.
Franke, H. und Birch-Hirschfeld, A.: Klin. Wschr. 1939, Nr. 6, 204.
Gennerich, W. und Gennerich, K.: Derm. Wschr. 1938, Bd. 106, 541.
Gertler, W.: Klin. Wschr. 1938, Nr. 40, 1401.
Glingar, A.: Med. Klin. 1939, Nr. 10, 315.
Goyert, K.: Derm. Wschr. 1939, Bd. 108, 561.
Grünig, E.: Med. Klin. 1938, Nr. 42, 1399.
Grütz, O.: Münch. med. Wschr. 1937, Nr. 31, 1201.
——, Med. Klin. 1938, Nr. 35, 1147.
Hämel, J. und Link, Th.: Derm. Wschr. 1939, Bd. 108, 537.
Hecht, G.: Derm. Wschr. 1938, Bd. 106, 261.
Hofmann, E.: Derm. Wschr. 1938, Bd. 106, 101.
Hruszek, H.: Derm. Wschr. 1938, Bd. 106, 53.
Hüllstrung, H.: Klin. Wschr. 1938, Nr. 43, 1515.
Hüllstrung, H. und Krause, U. F.: Dtsch. dem. Wschr. 1938, Nr. 4, 114.
——, Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 34, 1213.

Jacob, F.: Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 22, 786.
Karbe, P.: Arch. Derm. (D.) 1939, Bd. 178, 742.
Kimmig, J.: Arch. Derm. (D.) 1938, Bd. 176, 722.
Krantz, W.: Med. Klin. 1938, Nr. 48/50, 1579.
Kühnau, W. W.: Klin. Wschr. 1938, Nr. 4, 116.
——, Klin. Wschr. 1938, Nr. 35, 1215.
Kyser, R.: Derm. Wschr. 1939, Bd. 108, 297.
Levaditi, C.: Ann. Mal. vénér. 1939, Nr. 34, 195. Ref. Zbl. Hautkr. 1939, Bd. 63, 168.
Lilienthal, W.: Derm. Wschr. 1938, Bd. 107, 833.
Linser, Med. Klin. 1936, Nr. 33, 1120.
Löhe, H., Schölzke und Zürn, Med. Klin. 1938, Nr. 1, 11.
Löhe, H. und Wawersig, R.: Derm. Wschr. 1938, Bd. 107, 1081.
Marshall, Emerson und Cutting: J. amer, med. Assoc. 11937, Bd. 108, 953.
Mergelsberg: Dtsch. Mil.arzt 1938, Nr. 3, 363.
Mergelsberg und Grümer: Derm. Wschr. 1938, Bd. 107, Nr. 28, 840.
Mulzer, P.: Die Gonorrhoe in der Allgemeinpraxis. Verlag Joh. Ambros. Barth, Leipzig, 1939, 74.
Nagell, H., Med. Welt 1939, Nr. 7, 221.
Reimers, U.: Derm. Wschr. 1939, Bd. 108, 74.
Rosenthal, Bauer und Branham: Publ. Health Rep. 1937, 662 zit. nach Domagk, Klin. Wschr. 1937, Nr. 4, 1412.
Scherber, G. und Domes, A.: Wien. klin. Wschr. 1937, Nr. 49—51, 1267, 1298, 1355.
Schmidt, G.: Derm. Wschr. 1937, Bd. 105, 1612.
——, Derm. Wschr. 1938, Bd. 106, 55.
Schreus, H. Th.: Dtsch. med. Wschr. 1935, Nr. 7, 255.
——, Derm .Z. 1937, Bd. 76, 253.
Schreus, H. Th., Hüllstrung, H. und Nordmeyer, J.: Klin. Wschr. 1938, Nr. 17, 590.
Schubert, M.: Derm. Wschr. 1937, Bd. 105, 1549.
——, Derm. Wschr. 1938, Bd. 107, 807.
——, Derm. Wschr. 1938, Bd. 107, 1361.
Spiethoff: Zbl. Hautkr. 1938, Bd. 60, 595.
——, Derm. Wschr. 1939, Bd. 109, 985.
Stümpke, G.: Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 22, 785.
——, Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 9, 292.
Tietze, A.: Münch. med. Wschr. 1938, Nr. 9, 332.
Vonkennel, J.: Münch. med. Wschr. 1938, Nr. 27, 1051.
——, Zbl. Hautkr. 1939, Bd. 62, 188.
Vonkennel, J. und Schmidt, W.: Klin. Wschr. 1939, Nr. 5, 150.
Wezel, H.: Münch. med. Wschr. 1938, Nr. 49, 1897.

Lebenslauf.

Geboren am 1. Dezember 1913 als Tochter des Schreinermeisters Friedrich Jochim und seiner Ehefrau Maria geb. Bürk wurde ich 1930 nach dem Tode meiner Mutter von Veterinärrat Dr. Friedrich Kläger und seiner Ehefrau Johanna geb. Wanner an Kindesstatt angenommen. Meine Schulzeit verbrachte ich in Weinheim/B., Sulz/N., und Rottweil/N., wo ich 1933 an der Oberrealschule das Zeugnis der Reife erhielt. Nach 10semestrigem Studium in Tübingen und Königsberg legte ich am 25. August 1939 in Tübingen die ärztliche Prüfung ab und erhielt am 14. September 1939 die Bestallung als Ärztin. Am 23. Dezember 1939 verheiratete ich mich mit Hans Joachim Habermann, Assistenzarzt an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen.